

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1:616.8

Нейрогенные сердечно-сосудистые нарушения при α -синуклеинопатиях: сложные вопросы диагностики и терапии

И. В. Литвиненко¹, П. С. Дынин¹, С. Н. Янишевский^{1, 2},
В. Ю. Лобзин¹, К. М. Наумов¹

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Янишевский Станислав Николаевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail:
yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
05.10.20 и принята к печати 03.03.21.

Резюме

Трудности выявления и диагностики нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений при α -синуклеинопатиях обусловлены возможным ранним изолированным дебютом вегетативного дефицита при данной группе заболеваний, маскированием под другие нозологические формы. В настоящей статье отражены особенности механизмов развития и прогрессирования патологических и клинических проявлений нейрогенной сердечно-сосудистой патологии. Указаны основные формы ее проявлений: нейрогенная ортостатическая гипотензия, нейрогенная гипертензия горизонтального положения, ее отдельный вариант — ночная гипертензия горизонтального положения. Описаны основные существующие и перспективные диагностические возможности выявления сердечно-сосудистых нарушений нейрогенной природы. Отражены основные трудности, возникающие перед специалистом при проведении дифференциальной диагностики данных проявлений. Обращено внимание на возможную взаимосвязь сердечно-сосудистых нарушений при α -синуклеинопатиях и проявлений данной группы заболеваний. Представлены возможный диагностический алгоритм и возможные немедикаментозные и медикаментозные способы коррекции и профилактики нейрогенного сердечно-сосудистого дефицита при α -синуклеинопатиях. Показана важность мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: нейрогенная ортостатическая гипотензия, нейрогенная гипертензия, нейрогенная ночная гипертензия горизонтального положения, α -синуклеинопатии, вегетативные нарушения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, мультисистемная атрофия, истинная вегетативная недостаточность

Для цитирования: Литвиненко И. В., Дынин П. С., Янишевский С. Н., Лобзин В. Ю., Наумов К. М. Нейрогенные сердечно-сосудистые нарушения при α -синуклеинопатиях: сложные вопросы диагностики и терапии. Артериальная гипертензия. 2021;27(5):509–521. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-509-521

Neurogenic cardiovascular disorders in α -synucleinopathies: diagnostic and therapy issues

I. V. Litvinenko¹, P. S. Dynin¹, S. N. Yanishevsky^{1, 2},
V. Yu. Lobzin¹, K. M. Naumov¹

¹ Military-Medical Academy named author S. M. Kirov,
St Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Stanislav N. Yanishevskiy,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail:
yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru

Received 5 October 2021;
accepted 3 March 2021.

Abstract

Diagnostics and treatment of the neurogenic cardiovascular disorders in α -synucleinopathies are difficult due to the early-onset of autonomic deficiency and masking under other diseases. The paper discusses the development and progression mechanisms of manifestations of neurogenic cardiovascular pathology. The main forms include neurogenic orthostatic hypotension, neurogenic hypertension in supine position (recumbent neurogenic hypertension) and its nocturnal variant. The existing and promising diagnostic approaches and related difficulties are presented. The possible relationship of cardiovascular disorders in α -synucleinopathies and their manifestations is shown. A possible diagnostic algorithm and possible non-drug and drug treatment and prevention approaches in neurogenic cardiovascular deficiency in α -synucleinopathies are presented. The importance of a multidisciplinary approach is emphasized.

Key words: neurogenic orthostatic hypotension, recumbent neurogenic hypertension, nocturnal neurogenic hypertension, α -synucleinopathies, autonomic disorders, Parkinson's disease, Lewy bodies dementia, multisystem atrophy, pure autonomic failure

For citation: Litvinenko IV, Dynin PS, Yanishevsky SN, Lobzin VYu, Naumov KM. Neurogenic cardiovascular disorders in α -synucleinopathies: diagnostic and therapy issues. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(5):509–521. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-509-521

Введение

Актуальность ранней диагностики нейрогенного поражения сердечно-сосудистой системы обусловлена ранней манифестацией симптомов в структуре ряда нейродегенеративных заболеваний, в частности обусловленных накоплением в нейронах и их отростках включений белка α -синуклеина — α -синуклеинопатий [1]. На сегодняшний день α -синуклеинопатии представлены тремя нозологическими вариантами: болезнь Паркинсона (БП), болезнь диффузных телец Леви или деменция с тельцами Леви (ДТЛ) и мультисистемная атрофия (МСА) [3]. Каждое из перечисленных

заболеваний характеризуется симптомокомплексом, затрагивающим моторные и немоторные функции организма. Исследования за последние несколько десятков лет показывают, что характерной особенностью структуры течения синуклеинопатий является более раннее развитие ряда немоторных симптомов и последующее присоединение двигательного дефицита [4, 5]. Исходя из этого, более ранняя верификация диагноза на домотормном периоде позволяет оптимизировать спектр диагностических и лечебных мероприятий, что положительно влияет на качество жизни пациента и социально-экономический аспект.

Кроме вышеперечисленного, актуальность исследования роли нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений подтверждается существованием спорной нозологической формы — изолированной (чистой, первичной) вегетативной недостаточности (ИВН). ИВН, или синдром Бредбери–Эгглстона, была впервые описана в середине XX века как синдром изолированного вегетативного дефицита, представленного преимущественно в виде нейрогенной ортостатической гипотензии и не характеризующегося присоединением моторных и других немоторных симптомов [6]. Впоследствии к симптоматике может присоединяться постпрандиальная гипотензия, нарушения мочеполовой сферы, запоры. При этом немногочисленные патоморфологические исследования таких больных показывают периферическое накопление α -синуклеина, а в ряде случаев — все же присоединение моторных и других немоторных синдромов и формирование симптомокомплекса БП или ДТЛ [7]. Таким образом, вопрос установки диагноза ИВН имеет 2 основных дискуссионных аспекта:

- рассмотрение ИВН как отдельной нозологической формы α -синуклеинопатии;
- существование фенотипического варианта БП и ДТЛ с нетипично долгим отсроченным присоединением к начальным вегетативным проявлениям другого моторного и немоторного дефицита.

Относительная предпочтительность второго варианта возможна с учетом ранее выделявшегося синдрома Шая–Дрейжера как отдельного варианта мультисистемной атрофии. Впоследствии такая фенотипическая форма была упразднена, поскольку по результатам большого количества исследований было показано неизбежное присоединение моторного дефицита (с преимущественным преобладанием синдрома паркинсонизма или мозжечковой симптоматики) [5].

Основные проявления нейрогенного сердечно-сосудистого дефицита в структуре синуклеинопатий

Поражение вегетативных структур, в частности нейрогенные сердечно-сосудистые проявления, — неотъемлемый домоторный этап синуклеинопатий. К основным проявлениям сердечно-сосудистых нарушений нейрогенного генеза относятся ортостатическая гипотензия (ОГ) и гипертензия горизонтального положения (ГП), более выраженная в ночные часы, или ночная гипертензия горизонтального положения (НГП) [8]. Диагноз ОГ имеет различные подтверждающие критерии снижения артериального давления (АД) при БП, ДТЛ и МСА соответственно, представленные в таблице 1 [8, 10, 11].

Чаще всего ОГ возникает при переходе из положения лежа в положение стоя. При этом переход из положения стоя (сидя) в положение лежа уменьшает соответствующие проявления [5, 8]. На более развернутых стадиях заболевания это может наблюдаться при переходе из положения лежа в положение сидя. Интерес представляет связь прогрессирования вегетативных расстройств с возникновением и нарастанием когнитивных нарушений на разных стадиях БП [9].

В этом периоде более характерно присоединение ГП и НГП, которые характеризуются повышением АД в положении лежа, чаще возникающем в ночное время [1, 10].

Вегетативная недостаточность при МСА имеет более выраженные клинические проявления, чем при двух вышеперечисленных СП. Вследствие этого показатели уровня АД при постановке диагноза ОГ при МСА являются более строгими. В частности, снижение систолического АД на 30 мм рт. ст. и более, а диастолического АД — на 15 мм рт. ст. и более в положении стоя являются в данном случае диагностическими критериями [5]. Яркость (выраженность) вегетативных расстройств при МСА, по данным ряда исследователей, подтверждается тем, что даже в соответствии с более строгими критериями у 70–80% пациентов с МСА диагностируется нейрогенная ОГ [1, 2, 5].

Раннее развитие нейрогенного сердечно-сосудистого дефицита может ставить перед врачами-специалистами ряд трудностей. К основным из них можно отнести следующие:

- дифференциальная диагностика с другими причинами: сердечно-сосудистой, эндокринной, психопатологией;
- возможная стертая клиническая картина или полное отсутствие симптоматики в силу компенсаторных способностей организма;
- следующие из предыдущего пункта низкие обращаемость пациентов и выявляемость патологии;
- затруднения определения этиопатологических факторов имеющих у пациентов жалоб и симптомов;
- объективизация жалоб пациента, грамотное и своевременное выявление их нозологической принадлежности;
- назначение медикаментозной и немедикаментозной терапии, адекватной имеющимся клиническим и патофизиологическим проявлениям;
- положительное и/или отрицательное влияние принимаемой пациентом терапии на проявления сердечно-сосудистого дефицита.

Таким образом, на сегодняшний день проблема понимания патогенеза, своевременной диагностики

и адекватной терапии нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений является, безусловно, актуальной.

Патогенез нейрогенной сердечно-сосудистой недостаточности при различных формах синуклеинопатий

Кроме вышеперечисленных, дополнительную сложность диагностики нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений при α -синуклеинопатиях представляет, в частности, преимущественно пожилой возраст пациентов, особенно в случаях БП и ДТЛ [1, 11]. Зачастую в таких случаях и при более раннем развитии, при наличии колебаний показателей АД, пациенты обращаются к специалистам кардиологического, эндокринного, психиатрического профилей, могут осуществлять бесконтрольный прием препаратов. Кроме того, при обращении к неврологу также не всегда в первую очередь может рассматриваться возможный нейрогенный генез предъявляемых пациентом жалоб — таким образом больной направляется к смежным специалистам. Так, в частности, ОГ и ГП могут возникать и усугубляться приемом антигипертензивных препаратов, ряда антидепрессантов, противопаркинсонических средств, гормональных препаратов и другого [11].

Рацион питания, в частности употребление алкоголя и углеводов, также способствует развитию ОГ [11]. Также возможно формирование резистентности к приему ряда антигипертензивных средств, в частности блокаторов кальциевых каналов, что может провоцировать НГП. Таким образом, подробный сбор анамнеза, оценка состояния пациента, выявление значимой сопутствующей патологии и применяемой терапии играют ведущую роль в дифференциальной диагностике нейрогенных и других причин формирования сердечно-сосудистой недостаточности.

Основным отличием нейрогенной ОГ (с учетом отсутствия выявленных факторов, указанных ранее) является сохранение текущей или незначительное увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в положении больного стоя [12]. При наличии иных причин формирования ОГ в положении стоя чаще всего наблюдается выраженная тахикардия [10].

По современным данным, специалистами предпринимаются попытки разработать четкие критерии дифференциальной диагностики нейрогенной и ОГ иной этиологии на различных этапах прогрессирования каждой конкретной α -синуклеинопатии, основанные на оценке уровня ЧСС [12–14].

Механизм адекватной реакции на изменение положения тела (лежа → стоя) предполагает высвобождение норадреналина из симпатических постганглионарных волокон как ответ на нагрузку барорецеп-

торов. Таким образом, происходят вазоконстрикция, изменение и поддержание адекватного уровня АД в положении стоя или сидя. Патологический процесс накопления α -синуклеина в синаптических терминалях приводит к снижению (вплоть до полного исчезновения) сократительной функции сосудов у пациентов с синуклеинопатиями, что провоцирует ОГ [15, 16]. Таким образом, основной причиной формирования ОГ при БП и ДТЛ является нарушение синаптической передачи норадреналина — периферическая вегетативная денервация [15–17]. Причиной указанных изменений являются ранняя дегенерация симпатических аксонов дистального отдела сердца и последующая потеря нейронов зоны паравертебрального сердечного ганглия при БП. Исследования при ДТЛ показали наличие большей выраженности аксональной денервации вследствие образования нейритов Леви [17].

Для ИВН, как было указано ранее, характерно обнаружение телец и нейритов Леви в симпатических нервах кожи и других периферических тканях при данной клинической форме [6, 7, 14]. Исходя из этого, дегенеративные изменения вегетативных структур при ИВН соответствуют патофизиологическим вариантам БП и ДТЛ.

Таким образом, при периферическом варианте накопления α -синуклеина уменьшение, вплоть до полного исчезновения, компенсаторной тахикардии на фоне резкого снижения АД обусловлено симпатической денервацией синусового узла [18]. Совокупность постганглионарной симпатической денервации и значимого снижения уровня циркулирующего норадреналина являются причинами нейрогенных ОГ и ГП при БП, ДТЛ, ИВН [1, 2].

В отличие от БП, ДТЛ и ИВН, обе формы МСА характеризуются выраженными дегенеративными изменениями преимущественно центральных структур [1, 2, 5]. Патогенез развития сердечно-сосудистых нарушений обусловлен вовлеченностью в процесс участков головного мозга с высоким содержанием норадреналина или так называемых А-групп нейронов. Скопления таких нейронов расположены в ретикулярной формации, голубом пятне, дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва, а также в верхних оливах и крышке моста или А5-области. Эта область является центром норадренергической иннервации преганглионарных симпатических нейронов спинного мозга [19]. Такие же группы нейронов расположены в зоне голубого пятна (А6-область) [19]. Наряду с дегенеративными изменениями норадренергических центров, относительно сохранными остаются участки магнотеллюлярных нейронов гипоталамуса при МСА, центры выработки вазопрессина. Такие изменения

норадреналин/вазопрессиновой регуляции способствуют увеличению рефлекторного высвобождения вазопрессина на фоне развития гипотензии или гиповолемии при МСА [20].

С учетом особенностей клинической картины остаточный симпатический тонус, возникающий вследствие наличия неповрежденных постганглионарных норадренергических волокон (сохранение симпатической постганглионарной иннервации сердца при МСА), не компенсирует выраженные центральные дегенеративные изменения. Нарушение вазопрессин/норадреналиновой регуляции приводит к значимо более выраженным проявлениям сердечно-сосудистой недостаточности, чем при других α -синуклеинопатиях [5]. Роль нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений в клинической картине МСА подчеркивается тем, что нейрогенная ОГ с критериями снижения АД на 30/15 мм рт. ст. является одним из неотъемлемых признаков заболевания [5, 15].

Исходя из топической локализации изменений, биохимическим эквивалентом является определение уровня норадреналина в плазме крови. При БП, ДТЛ и ИВН, сопровождающихся нейрогенной ОГ, уровень норадреналина снижается более выраженно, чем при МСА, таким образом, локально не компенсируя изменения тонуса сосудов при периферическом варианте накопления α -синуклеина [15]. При этом норадреналиновая регуляция из сохранных постганглионарных симпатических волокон на фоне выраженных центральных дегенеративных изменений при МСА не компенсирует ярко выраженную преганглионарную симпатическую денервацию, что приводит к угнетению барорефлекса, дисбалансу ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [2, 20]. Таким образом, формируется как выраженная нейрогенная ОГ, так и ГП при МСА.

Вышеуказанные различия патогенеза также отражаются в реакции пациентов на препараты, влия-

ющие на вегетативную нервную систему (ВНС). Например, $\alpha 2$ -антагонист йохимбин преимущественно селективно блокирует центральные и периферические пресинаптические $\alpha 2$ -адренорецепторы. Применение данного препарата влияет в большей степени на повышение АД при МСА. Препарат атомоксетин, ингибитор обратного захвата норадреналина, в норме не приводит к избыточному повышению АД, поскольку периферическая норадренергическая вазоконстрикция сочетается с увеличением количества норадреналина в церебральных структурах, коррекцией симпатического влияния (клонидиноподобный эффект). Однако у пациентов с вегетативной недостаточностью и менее поврежденными периферическими норадренергическими волокнами проявляется только периферическая вазоконстрикция (как например, при МСА). Сохранность периферического звена может способствовать большему предпочтению агонистам преимущественно $\alpha 1$ -адренорецепторов, например, препарата мидодрин, являющегося пролекарством и преобразующегося в активный метаболит десглимидодрин, который сужает артериальную и венозную сосудистую сеть, создавая увеличение АД. В свою очередь, препараты для лечения нейрогенных гипертензивных нарушений с доказанным влиянием на центральные α -адренорецепторы, в частности пророксан, более эффективны при относительной сохранности центральных структур, в частности при формировании ГП при БП, ДТЛ, нежели при МСА.

Таким образом, определение особенностей локализации звена поражения ВНС может значительно помочь диагностике и лечению ОГ и ГП.

Клинические особенности нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений

Представленные ранее критерии снижения АД для постановки диагноза ОГ (табл. 1) на сегодняшний день не дополнены конкретными критериями

Таблица 1

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА «ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ» ПРИ α -СИНУКЛЕИНОПАТИЯХ

Проводимая провокационная проба	Патология	Уменьшение САД	Уменьшение ДАД
Переход из положения тела лежа в положение тела стоя в течение трех минут после вертикализации или при проведении тилт-пробы под углом не менее 60 градусов	Болезнь Паркинсона	20 мм рт. ст. и более	10 мм рт. ст. и более
	Деменция с тельцами Леви	20 мм рт. ст. и более	10 мм рт. ст. и более
	Мультисистемная атрофия	30 мм рт. ст. и более	15 мм рт. ст. и более

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

изменений ЧСС при различных вариантах синуклеинопатий. Вопрос об оценке компенсаторной способности ЧСС с учетом разницы патогенеза в случаях центральной и периферической вегетативной недостаточности и возможном диагностическом стандарте остается на сегодняшний день дискуссионным [14].

По различным данным, встречаемость нейрогенной ОГ при СП колеблется от 30 до 50% [8]. Для БП характерно увеличение обнаружения ОГ пропорционально возрасту и прогрессированию болезни [10]. Встречаемость ОГ при ДТЛ составляет 50–60% случаев, однако ее обнаружение может вызывать трудности вследствие частого наличия у таких пациентов выраженного когнитивного дефицита и ярких галлюцинаторных феноменов, так же, но в меньшей степени наблюдаемых при БП [17, 24]. Такие проявления заболевания, также характерные и для поздних стадий БП, могут вызывать трудности в сборе анамнеза, систематизации и объективизации жалоб пациентов. Постановка диагноза в случаях МСА, особенно на развернутых стадиях, сравнимо проще, поскольку встречаемость в подавляющем большинстве случаев, несмотря строгость критериев в сравнении с другими СП, является одним из маркеров, позволяющих установить диагноз [5]. Однако быстро формирующийся клинический эквивалент патофизиологических изменений, безусловно, затрудняет постановку диагноза и возможность назначения терапии на доклинической стадии.

На начальных этапах развития формирующаяся нейрогенная ОГ может носить бессимптомный характер. Так, по данным литературы, менее половины пациентов с БП предъявляют жалобы, характеризующие наличие ОГ у пациентов с БП [1, 2, 8]. Этот факт предполагает обязательное обследование на возможное наличие ОГ нейрогенного или смешанного генеза при ведении пациента с СП.

Клинические проявления гипоперфузии головного мозга манифестируют, когда показатели АД в положении стоя перестают компенсировать возможности нижнего предела ауторегуляции мозгового кровотока — защитного механизма, поддерживающего постоянство мозгового кровотока в ответ на изменения церебрального перфузионного давления и цереброваскулярной резистентности [21]. Для пациентов с БП симптоматика появляется при падении АД в положении стоя в среднем менее уровня 75 мм рт. ст. (или 90 и 60 мм рт. ст. соответственно) [8, 22, 23, 26].

Обратный переход в сидячее или лежащее положение приводит к снижению или полному исчезновению симптомов ОГ, так как происходит восстановление объема церебрального кровотока выше

уровня нижней границы ауторегуляции мозгового кровотока. Однако по данным исследований доплерографии пластичность физиологических процессов головного мозга способствует выработке адаптивной способности ауторегуляторных механизмов головного мозга и компенсаторному снижению выраженности клинических проявлений [26]. Такой адаптивный механизм позволяет пациентам легче переносить выраженные колебания АД и оставаться в сознании. Эпизодические перепады АД без сформированного компенсаторного механизма или при его истощении в большинстве случаев приводят к развитию синкопального состояния, порой ошибочно расцениваемого как эпилептический приступ.

При наличии ОГ пациенты чаще всего предъявляют жалобы на головокружение, шаткость при ходьбе, нечеткость зрения, визуальные «плавающие включения», ощущение общей слабости, иногда чувство эйфоричности, «легкости» головы, вплоть до нарушения восприятия собственного тела [1, 2, 5, 8]. Наиболее значимыми являются нарастание слабости, возникновение «потемнения» перед глазами, неустойчивость при ходьбе, возникающие и усиливающиеся после изменения положения тела (лежа → стоя или сидя, в ряде случаев). Менее часто ОГ может проявляться разлитой головной болью, ощущением постоянной усталости, снижением концентрации внимания, ухудшением кратковременной памяти, одышкой, чувством диффузного мышечного напряжения и постоянной боли ноющего характера, более выраженных в затылочной и шейно-воротниковой зонах, эпизодов загрудинной боли, онемения участков тела и конечностей, транзиторного снижения слуха [1, 2, 8].

Как было указано ранее, ОГ может индуцироваться рядом дополнительных факторов:

- прием пищи, богатой быстрыми углеводами;
- сопутствующая патология иного генеза (кардиогенного, эндокринного, психогенного и другого);
- частое и/или чрезмерное употребление алкоголя;
- жаркая погода, обезвоживание;
- ряд лекарственных средств с основным или побочным эффектом в виде снижения АД и ЧСС.

Важно учитывать, что нейрогенно обусловленная потеря сознания отличается от синкопальных состояний вазовагальной природы и развивается в отсутствие иных вегетативных проявлений (повышенная потливость, тошнота, усиление перистальтики желудочно-кишечного тракта). Критерием «нейрогенности» является также отсутствие компенсаторного увеличения ЧСС.

Особенность утраты сознания или пресинкопе в случае наличия ОГ характеризуется улучшением

состояния и полным восстановлением сознания в положении лежа (иногда даже сидя). Кроме того, больные сами не всегда объективизируют наличие утраты сознания. Тяжесть проявлений ОГ может варьировать в различное время суток. Утренние часы обладают в этом смысле наибольшим риском, так как усугубление ОГ возможно вследствие снижения внутрисосудистого объема в ночные часы [1, 2]. Частое и повышенное употребление пищи, содержащей большое количество углеводов, последующее увеличение выработки инсулина приводят к расширению просвета сосудов малого калибра и развитию постпрандиальной гипотензии (падение АД в течение 2 часов после еды), которая может «наслаиваться» на ортостатическую. Нужно отметить, что одним из неблагоприятных следствий этого может стать повышенная осторожность пациента. Это проявляется в преимущественном времяпрепровождении в положении лежа или сидя, снижении количества физических нагрузок. Малоактивный образ жизни формирует порочный круг, усугубляя выраженность проявлений нейрогенной сердечно-сосудистой недостаточности, а также является фактором риска развития других заболеваний.

Учитывая вышеизложенное, несомненно актуальной является дифференциальная диагностика симптоматически противоположной нейрогенной сердечно-сосудистой патологии — выраженным повышением АД в положении лежа или гипертензии горизонтального положения, более проявляющейся в ночное время (НГП) [9]. По данным литературы, около половины случаев подтвержденной нейрогенной ОГ сопровождается последующим развитием ГП и НГП [9, 26]. В 2018 году международным консорциумом разработаны критерии постановки и степени тяжести ГП (табл. 2) [27].

Нейрогенное повышение АД в покое предполагает свое развитие на фоне уже имеющейся ОГ. С учетом этого провоцирующие гипотензивные факторы, такие как положение сидя и положение стоя (ортостаз), способствуют снижению АД в отличие от других причин гипертензии.

Нейрогенная НГП характеризуется повышением АД во время сна на уровень до 10% и более от дневного в положении лежа на спине.

Можно выделить два основных патологических варианта изменения АД в ночное время:

- средний ночной уровень АД, снижающийся не более чем на < 10% по отношению к средним дневным значениям АД — недостаточное снижение АД;
- средний уровень АД не уменьшается или даже увеличивается в течение ночи по отношению к дневному времени суток, отсутствие снижения или повышение уровня АД [24, 25].

Одним из неблагоприятных патологических компонентов НГП является увеличение натрийуреза и, как следствие, никтурия, нарушение сна, истощение ночного внутрисосудистого объема [29]. Симптомы при этом состоянии весьма неспецифические: головная боль, слабость, головокружение. При этом может возникать порочный круг в виде нарастания утренних явлений ОГ и, как следствие, расширение полярных показателей дисбаланса АД [30].

Как было указано ранее, бесконтрольный прием препаратов может усугублять развитие ОГ. Справедливо это и для гипертензии горизонтального положения и НГП. Несмотря на это, нужно учитывать, что нейрогенная гипертензия горизонтального положения способна развиваться вне связи с приемом препаратов. Причинами этого являются усиление барорефлекторной недостаточности, нарушение работы ренин-ангиотензин-альдостероновой систе-

Таблица 2

КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ НЕЙРОГЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ГОРИЗОНТАЛЬНОГО ПОЛОЖЕНИЯ

Критерии постановки диагноза	Степень тяжести	Уровень САД, мм рт. ст.	Уровень ДАД, мм рт. ст.	Отличие от других причин гипертензии
Уровень САД \geq 140 мм рт. ст. и/или ДАД \geq 90 мм рт. ст., измеренного как минимум после 5 минут отдыха в положении лежа на спине	Легкая	140–159	90–99	Нормотензивный уровень АД в положении сидя и гипотензивный уровень АД в положении стоя
	Умеренная	160–179	100–109	
	Тяжелая	\geq 180	\geq 110	

Приложение: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АД — артериальное давление.

мы и вазоадренергическая, психогенные причины повышения АД, особенно при наличии галлюцинационных феноменов, как при ДТЛ [20, 25, 26].

При МСА одним из ведущих патогенетических факторов развития НГП является остаточный симпатический нейроваскулярный тонус. Однако при других СП изменение симпатической регуляции является недостаточным объяснением механизма формирования нейрогенной НГП. Клинической особенностью развития и прогрессирования НГП, как и в случае с ОГ, является адаптационная способность организма компенсировать выраженный дисбаланс АД, не только повышенных, но и пониженных значений [29]. Парадоксально, но при усугублении дисбаланса АД возрастает компенсаторная способность организма, что, в частности, снижает риск развития ортостатического синкопального состояния или пресинкопе. Из этого следует, что уровень АД у таких пациентов в положении стоя находится выше нижнего уровня ауторегуляции мозгового кровотока, сохраняется церебральная вазомоторная реактивность (в частности, при БП).

Указанные ранее диагностические трудности, способные возникнуть при выявлении нейрогенной природы имеющихся у пациента сердечно-сосудистых нарушений, могут приводить к следующим возможным терапевтическим рискам:

- назначение антигипертензивной терапии препаратами, влияющими на ночную коррекцию АД, в частности блокаторами «медленных» кальциевых каналов, что может потенцировать ОГ;
- коррекция терапии без учета вегетативной недостаточности, ассоциированной с накоплением α -синуклеина, может приводить к усугублению симптомов;
- длительный прием и повышение дозировок антигипертензивных препаратов может способствовать развитию и усугублению резистентности и, как следствие, формированию трудно контролируемых эпизодов повышения и понижения АД;
- вышеуказанные факторы могут приводить к усилению симптоматики, развитию возможных ортостатических синкопальных состояний, плохо корригируемых гипертонических кризов и так далее. В свою очередь, это приводит к развитию полиорганных изменений, хронической органной (чаще сердечной) недостаточности.

Кроме того, важно отметить, что неспецифичность клинических проявлений нейрогенной сердечно-сосудистой недостаточности для специалиста может маскироваться вероятным симптомом имеющегося заболевания при уже установленном диагнозе СП. Так, например, слабость может быть отнесена к феномену «выключения» при БП, бес-

покойство в ночное время — к иллюзорно-галлюцинаторным феноменам и нарушениям сна при ДТЛ, а неустойчивость — к атактическим проявлениям при мозжечковой форме МСА. Таким образом, важнейшим аспектом являются своевременные диагностические мероприятия, направленные на выявление вегетативного сердечно-сосудистого дефицита нейрогенной природы.

Диагностика нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений при α -синуклеинопатиях

Основными диагностическими целями при развитии нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений в структуре α -синуклеинопатий являются выявление уровня, степени поражения вегетативных структур, установление сопутствующих факторов поражения сердечно-сосудистой системы, оценка изменений сердечного ритма и АД в зависимости от ряда факторов: положение тела, время суток, прием антигипер- и антигипотензивных препаратов, немедикаментозные способы коррекции АД, а также определение взаимосвязи с прогрессированием симптоматики и заболевания в целом.

Сбор жалоб можно назвать одним из ключевых аспектов выявления данной симптоматики. Раннее развитие ярких вегетативных проявлений наиболее типично для МСА [5]. Существует ряд шкал, таких как SCOPA-AUT, вегетативные разделы в UPDRS, UMSARS для объективизации имеющихся у пациентов вегетативных нарушений [5, 30, 31]. При ДТЛ наличие вегетативных проявлений является дополнительным критерием заболевания, но в большей части случаев преобладают кардиальные дисавтономические проявления, сухость кожных покровов и другое [32]. Изолированность вегетативных проявлений ИВН описана выше.

Вариабельность уровня церебральной перфузии при резком повышении и понижении АД структур головного мозга вследствие ОГ и ГП может, по данным литературы, способствовать развитию когнитивного дефицита, что может повлиять на результаты исследования интеллектуально-мнестических функций [33]. Кроме того, риск развития взаимосвязанных сердечно-сосудистых и когнитивных нарушений повышается у пожилых людей, что напрямую связано со снижением адаптации церебральных ауторегуляторных механизмов [13]. При этом на сегодняшний день не разработано четких диагностических критериев нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений и когнитивного дефицита при α -синуклеинопатиях, что обуславливает необходимость дальнейшего исследования. Таким образом, с учетом вышесказанного, неотъемлемым, на наш взгляд, является проведение у таких пациентов

тестов, направленных на выявление когнитивного дефицита классическими методиками (MMSE, FAB, MoCA, FCSRT и другие), совместно с оценкой вегетативных функций.

ВНС анатомо-физиологически связана в первую очередь с сердечно-сосудистой и эндокринной системами. Этот факт обуславливает целесообразность исследования variability ритма сердца (VРС) при неврологической патологии. Исследование VРС при α -синуклеинопатиях позволяет не только диагностировать нейрогенный вегетативный дефицит, но и выявить, предупредить возможные сопутствующие сердечно-сосудистые нарушения соматического генеза, своевременно подобрать адекватную терапию. Перспективным видится исследование ЧСС при каждой отдельно взятой СП для определения возможных критериев данного показателя в зависимости от фенотипа заболевания, его длительности и тяжести. Так, описаны специфические изменения VРС у пациентов с БП в зависимости от наличия/отсутствия поведенческих нарушений в REM-фазу сна: описана значительная и положительная корреляция между показателями парасимпатической системы и когнитивными и аффективными поведенческими симптомами [34]. Спектральный анализ нарушений ритма сердца при БП и МСА может проводиться лежа и в момент проведения орто- и клиностатической пробы [29].

Важным является факт того, что особенности патогенеза именно нейрогенной ОГ предполагают неэффективность проведения маневра Вальсальвы, в отличие от других форм данной патологии [13].

Как было указано ранее, по данным современной литературы основным механизмом развития вегетативных нарушений при БП и ДТЛ считается дегенерация постганглионарных симпатических волокон в отличие от МСА, несмотря на постмортальные находки дегенеративных изменений в периферических волокнах ВНС и при данной α -синуклеинопатии. Нарушение постганглионарной кардиальной симпатической иннервации возможно оценить путем проведения сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ (метайодбензилгуанидином). ^{123}I -МИБГ аналогичен норадреналину, что обуславливает ценность данной методики [35]. После внутривенного введения ^{123}I -МИБГ при помощи специализированной гамма-камеры фиксируется поглощение препарата в сердце и средостении, после чего проводится сравнительный анализ и высчитывается соотношение поглощения препарата в данных зонах. Полученный показатель — так называемый C/Sp индекс (H/M ratio), для каждого пациента он индивидуален [36]. При этом рассчитать можно как раннее, так и позднее (в динамике)

накопление препарата. Снижение индекса обоих параметров показывает нарушение поглощения ^{123}I -МИБГ тканью миокарда, что отражает нарушение симпатической иннервации.

С учетом вышесказанного ниже предложен начальный алгоритм выявления нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений:

- сбор жалоб, анамнеза, проведение нейропсихологического исследования с использованием шкал;
 - клиноортостатическая проба, тилт-тест;
 - маневр Вальсальвы;
 - для выявления возможной нейрогенной ГП, в том числе в ночное время, проведение суточного мониторирования ЭКГ и АД по Холтеру;
 - исследование ночного диуреза (определение наличия натрийуреза) и снижения общего внутрисосудистого объема крови в ночное время. Низкий уровень натрия, в свою очередь, может приводить к ухудшению состояния, в частности, при болезни Паркинсона, вплоть до картины псевдоакинетического криза при выражено низких значениях [37];
 - клинический анализ крови и дополнительные исследования при подозрении на анемию. Коррекция анемии при ее наличии (поскольку уровень гемоглобина влияет на количество оксида азота — мощного вазодилататора);
 - исследование уровня норадреналина крови;
 - по результатам осмотра и исследований — уточнение наличия значимой сопутствующей патологии.
- Более высокотехнологичные и, возможно, менее доступные методы диагностики целесообразно применять впоследствии, при сохранении трудности в постановке диагноза после проведения вышеуказанного алгоритма.

Способы профилактики и лечения нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений при α -синуклеинопатиях

Немедикаментозные методы

Вследствие зачастую сложного подбора медикаментозной терапии, преимущественно длительной (3–4 недели) необходимости оценки эффекта терапии немедикаментозные методы лечения играют ведущую роль в терапии нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений при α -синуклеинопатиях. Важно донести до пациента особенности имеющих у него изменений, влияния различных бытовых факторов на усиление или уменьшение выраженности тех или иных симптомов, в частности информирование пациента о рисках в ночное время (ночная нейрогенная гипертензия горизонтального положения, подъем с кровати в ночное время, использование препаратов для лечения сопутствующих заболеваний и другое).

1. Рацион питания

Особенности влияния различных продуктов питания на уровень АД делают диету одним из важнейших аспектов немедикаментозной коррекции нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений.

Целесообразно соблюдение следующих принципов рациона питания:

- снижение (вплоть до отказа) употребления кофеина и алкоголя, бутылочных соков, газированных напитков;

- снижение (вплоть до отказа) употребления продуктов, богатых углеводами с высоким гликемическим индексом;

- увеличение потребления жидкости до 2–2,5 л воды в день, преимущественно в утреннее и дневное время. С учетом большего влияния ортостатических нарушений в утреннее время и возможного развития постпрандиальной гипотензии после завтрака наибольшую долю объема суточного употребления жидкости целесообразно употреблять после пробуждения (до принятия вертикального положения и под контролем АД) и во время завтрака;

- при отсутствии противопоказаний возможно рекомендовать увеличение употребления соли (+1–2 чайные ложки в день) или употребление таблетированной соли.

2. Физическая активность и режим дня

- вследствие негативного влияния перегрева на физиологические свойства сосудистой стенки нежелательно посещение бани, сауны, длительные инсоляции;

- соблюдение осторожности при купании в водоемах и бассейне, особенно при входе и выходе (причина аналогична предыдущему пункту);

- соблюдение осторожности после приема пищи (в течение двух часов) в связи с возможным риском развития постпрандиальной гипотензии;

- выполнение физических упражнений следует выполнять в сидячем или лежащем положении, это позволяет избежать «порочного круга» ОГ;

- не увеличивать самостоятельно физической активности, делать упражнения под контролем врачей-специалистов (невролога, кардиолога, врача лечебной физкультуры). Примеры упражнений, выполняемых в горизонтальном или сидячем положении: имитация езды на велосипеде, гребли на лодке, повороты туловища, движения конечностями и тому подобное;

- строгое ограничение пребывания в горизонтальном положении в дневное время (профилактика развития и усиления нейрогенной ГП).

3. Дополнительные рекомендации

- использование компрессионного трикотажа и абдоминальных бандажей, ношение чулок с вы-

сокой талией с уровнем венозной компрессии 10–15 мм рт. ст. (при выраженных ортостатических изменениях);

- использование абдоминального бандажа с уровнем венозной компрессии до 40 мм рт. ст. при нарушениях движения в нижних конечностях;

- наклон (подъем) головного конца кровати до угла 30 градусов для профилактики ночной ГП;

- возможность использования провокационных факторов ОГ для снижения ночного натрийуреза и профилактики ночной нейрогенной ГП: употребление на ночь закусок, содержащих углеводы, небольшого количества алкоголя (при отсутствии противопоказаний).

Медикаментозное лечение

1. Ортостатическая гипотензия

Медикаментозная терапия при ОГ должна быть направлена на увеличение периферического сосудистого сопротивления и расширения внутрисосудистого объема с помощью препаратов с вазопрессорной активностью (α 1- и α 2-адреномиметики, минералокортикоиды). Тактика предпочтения выбора того или иного препарата описана выше. Однако медикаментозное лечение нейрогенной ОГ, безусловно, должно быть индивидуальным, поскольку подтвержденных данных о большей эффективности при начальном выборе одного или другого препарата на сегодняшний день нет. В зависимости от ситуации (степень выраженности, сопутствующая патология) возможна как монотерапия, так и совместное применение препаратов. В связи с риском развития и прогрессирования ночной ГП прием препаратов с вазопрессорным эффектом перед сном строго не рекомендован.

Для расширения внутрисосудистого объема возможно использование синтетического минералокортикоида флудрокортизона. Это синтетический минералокортикоид, увеличивающий реабсорбцию натрия и воды в почках, действием которого является увеличение внутрисосудистого объема и повышения АД независимо от положения тела. Необходим постепенный подбор дозы, не превышающей 0,1 или 0,2 мг/сут. Более высокая дозировка способствует меньшей эффективности и риску токсического эффекта (нефротоксический эффект, гипертрофия левого желудочка сердца, гипокалиемия, отек дистальных отделов ног). Максимальный терапевтический эффект достигается через 1–2 недели после начала лечения [38].

Увеличение периферического сосудистого сопротивления с помощью препаратов с вазопрессорной активностью, например, мидодрин. Мидодрин преобразуется в активный метаболит десглимидо-

дрин, агонист α_1 -адренорецепторов, таким образом сужая артериальную и венозную сосудистую сеть, создавая увеличение АД [39]. Целесообразно использование в лечении патологий со стабильным снижением АД не менее чем на 15 мм рт. ст. Прием мидодрина нужно осуществлять не менее чем за 3–4 часа до сна. К его преимуществам относится отсутствие влияния на ЧСС, так как мидодрин не стимулирует сердечные бета-адренергические рецепторы. Вследствие слабой диффузии через гематоэнцефалический барьер он не имеет побочных эффектов со стороны центральной нервной системы. К побочным действиям мидодрина относятся ночная нейрогенная гипертензия покоя, парестезии, зуд кожи головы, задержка мочеиспускания.

2. Гипертензия горизонтального положения

Медикаментозное лечение нейрогенной ГП предполагает использование антигипертензивных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II) преимущественно в вечернее время под контролем АД. Каптоприл — 25 мг перед сном, небиволол — 5 мг перед сном, лозартан — 50 мг перед сном. Возможно использование нитроглицеринового пластыря — 0,1 мг/час на ночь (снять пластырь утром).

Важно учитывать возможное влияние препаратов «длинного» ночного действия, таких как блокаторы кальциевых каналов, на усиление ОГ в утреннее время.

Важна также долгосрочная оценка реакции как на применяемую лекарственную терапию, так и на рекомендованные немедикаментозные мероприятия изменения образа жизни: режима, питания, проводимые пациентом, родственниками, специалистами. На наш взгляд, с учетом необходимости мониторинга ряда факторов для ведения пациентов, особенно с выраженными и трудно корригируемыми нарушениями, по аналогии с реабилитационными мероприятиями целесообразно введение мультидисциплинарного подхода. Такая бригада специалистов может включать врача-невролога, врача-кардиолога, специалиста по лечебной физической культуре, а в ряде случаев — врача-эндокринолога и врача-психиатра (при необходимости — психотерапевта, психолога). Мультидисциплинарный подход к терапии обеспечивает полноценную оценку имеющихся патологических изменений, максимально возможное влияние на факторы риска, оптимизацию немедикаментозной и медикаментозной терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Mendoza-Velásquez JJ, Flores-Vázquez JF, Barrón-Velázquez E, Sosa-Ortiz AL, Illigens BMW et al. Autonomic dysfunction in α -synucleinopathies. *Front Neurol*. 2019;10:363. doi:10.3389/fneur.2019.00363
- Coon EA, Cutsforth-Gregory JK, Benarroch EE. Neuro-pathology of autonomic dysfunction in synucleinopathies. *Mov Disord*. 2018;33(3):349–358. doi:10.1002/mds.27186
- Goedert M, Jakes R, Spillantini MG. The synucleinopathies: twenty years on. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(s1): S51–S69. doi:10.3233/JPD-179005
- Peelaerts W, Baekelandt V. α -Synuclein strains and the variable pathologies of synucleinopathies. *J Neurochem*. 2016;139(Suppl. 1):256–274. doi:10.1111/jnc.13595
- Jellinger KA, Wenning GK. Multiple system atrophy: pathogenic mechanisms and biomarkers. *J. Neural Transm*. 2016;123(6):555–572. doi:10.1007/s00702-016-1545-2
- Brown TP. Pure autonomic failure. *Pract Neurol*. 2017;17(5):341–348. doi:10.1136/practneurol-2016-001559
- Arai K, Kato N, Kashiwado K, Hattori T. Pure autonomic failure in association with human alpha-synucleinopathy. *Neurosci Lett*. 2000;296(2–3):171–173. doi:10.1016/S0304-3940(00)01623-2
- Palma J-A, Kaufmann H. Epidemiology, diagnosis, and management of neurogenic orthostatic hypotension. *Mov Disord Clin Pract*. 2017;4(3):298–308. doi:10.1002/mdc3.12478
- Литвиненко И. В., Одинак М. М., Шатова А. В., Сологуб О. С. Структура когнитивных нарушений на разных стадиях болезни Паркинсона. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2007;3(19):43–49. [Litvinenko IV, Odinak MM, Shatova AV, Sologub OS. The structure of cognitive disorders at different stages of Parkinson's disease. *Vestnik Rossijskoj Voenno-Meditsinskoi Akademii = Bulletin of the Military Medical Academy*. 2007;3(19):43–49. In Russian]
- Espay AJ, LeWitt PA, Hauser RA, Masellis M, Lang AE. Neurogenic orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson's disease and related synucleinopathies: prioritisation of treatment targets. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):954–966. doi:10.1016/S1474-4422(16)30079-5
- Low PA, Tomalia VA. Orthostatic hypotension: mechanisms, causes, management. *J Clin Neurol*. 2015;11(3):220–226. doi:10.3988/jcn.2015.11.3.220
- Турушева А. В., Котовская Ю. В., Фролова Е. В. Ассоциация между изменением частоты сердечных сокращений при выполнении ортостатической пробы и падениями у полиморбидных пациентов старше 60 лет. Артериальная гипертензия. 2019;4(2):433–441. doi:0.18705/1607-419X-2019-25-4-433-441 [Turusheva A. V., Kotovskaya Yu. V., Frolova E. V. Association between heart rate response during orthostatic test and falls in polymorbid patients aged 60 years and older. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(4):433–441. doi:0.18705/1607-419X-2019-25-4-433-441. In Russian]
- Jones PK, Shaw BH, Raj SR. Orthostatic hypotension: managing a difficult problem. *Exp Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(11):1263–1276. doi:10.1586/14779072.2015.1095090
- Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H, Palma J-A. Orthostatic heart rate changes in patients with autonomic failure caused by neurodegenerative synucleinopathies. *Ann Neurol*. 2018;83(3):522–531. doi:10.1002/ana.25170
- Palma J-A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease and other synucleinopathies: introduction to the series. *Mov Disord*. 2018;33(3):347–348. doi:10.1002/mds.27347

16. Ma LY, Liu GL, Wang DX, Zhang MM, Kou W-Y, Feng T. Alpha-Synuclein in peripheral tissues in Parkinson's Disease. *ACS Chem Neurosci*. 2019;10(2):812–823. doi:10.1021/acscchemneuro.8b00383
17. Donadio V, Incensi A, Rizzo G, Capellari S, Pantieri R, Maserati MS et al. A new potential biomarker for dementia with Lewy bodies: Skin nerve α -synuclein deposits. *J Neurol*. 2017;89(4):318–326. doi:10.1212/WNL.0000000000004146
18. Jain S, Goldstein DS. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiol Dis*. 2012;46(3):572–580.
19. Guyenet PG, Koshiya N, Huangfu D, Verberne AJ, Riley TA. Central respiratory control of A5 and A6 pontine noradrenergic neurons. *Am J Physiol*. 1993;264(6 Pt 2):1035–1044. doi:10.1152/ajpregu.1993.264.6.R1035
20. Deguchi K, Sasaki I, Touge T, Tsukaguchi M, Takeuchi H, Kuriyama S. Abnormal baroreceptor-mediated vasopressin release as possible marker in early diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):110–115.
21. Duffin J, Sobczyk O, McKetton L, Crawley A, Poulblanc J, Venkatraghavan L et al. Cerebrovascular resistance: the basis of cerebrovascular reactivity. *Front Neurosci*. 2018;12:409. doi:10.3389/fnins.2018.00409. PMID: 29973862; PMCID: PMC6020782
22. Robertson AD, Messner MA, Shirzadi Z, Kleiner-Fisman G, Lee J, Hopyan J et al. Orthostatic hypotension, cerebral hypoperfusion, and visuospatial deficits in Lewy body disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22:80–86. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.11.019
23. Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W, Goldstein DS, de Bie RM. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(10):724–729. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.04.016
24. Киртаев С. Ю. Вегетативные расстройства при болезни Паркинсона и синдромах паркинсонизма: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13. СПб., 2004. 22 с. [Kirtaev SYu. Autonomic disorders in Parkinson's disease. PhD Thesis. SPb., 2004. 22 p. In Russian].
25. Литвиненко И. В., Дынин П. С., Труфанов А. Г. и др. Орган зрения как объект изучения нарушений когнитивных функций при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. 2019;6(2):105–114. doi:10.17116/jnevro2018118062105 [Litvinenko IV, Dynin PS, Trufanov AG, Gimadutdinov RF, Maltsev DS. Eye as an object of investigation of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2018;118(6–2):105–114. doi:10.17116/jnevro2018118062105. In Russian].
26. Haubrich C, Pies K, Dafotakis M, Block F, Kloetzsch C, Diehl RR. Transcranial doppler monitoring in Parkinson's disease: cerebrovascular compensation of orthostatic hypotension. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(10):1581–1587. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2010.06.016
27. Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P et al. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS): Endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH). *Clin Auton Res*. 2018;28(4):355–362. doi:10.1007/s10286-018-0529-8
28. Di Stefano C, Maule S. Treatment of supine hypertension in autonomic failure: a case series. *Clin Auton Res*. 2018;28(2):245–246. doi:10.1007/s10286-017-0479-6
29. Chisholm P, Anpalahan M. Orthostatic hypotension: pathophysiology, assessment, treatment and the paradox of supine hypertension. *Intern Med J*. 2017;47(4):370–379. doi:10.1111/imj.13171
30. Palma J-A, Gomez-Esteban JC, Norcliffe-Kaufmann L, Martinez J, Tijero B, Berganzo K et al. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: how much you fall or how low you go? *Mov Disord*. 2015;30(5):639–645. doi:10.1002/mds.26079
31. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. Movement disorder society task force on rating scales for Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2003;18(7):738–750.
32. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88–100. doi:10.1212/WNL.0000000000004058
33. Peters R, Anstey KJ, Booth A, Beckett N, Warwick J, Antikainen R et al. Orthostatic hypotension and symptomatic subclinical orthostatic hypotension increase risk of cognitive impairment: an integrated evidence review and analysis of a large older adult hypertensive cohort. *Eur Heart J* 2018;39(33):3135–3143. doi:10.1093/eurheartj/ehy418
34. Bugalho P, Mendonça M, Lampreia T, Miguel R, Barbosa R, Salavisa M. Heart rate variability in Parkinson disease and idiopathic REM sleep behavior disorder. *Clin Auton Res*. 2018;28(6):557–564. doi:10.1007/s10286-018-0557-4
35. Rascol O, Schelosky L. 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord*. 2009;24(Suppl. 2):732–741. doi:10.1002/mds.22499
36. Jacobson AF, White S, Travin MI, Tseng C. Impact of concomitant medication use on myocardial 123I-mIBG imaging results in patients with heart failure. *Nucl Med Commun*. 2017;38(2):141–148. doi:10.1097/MNM.0000000000000619
37. Литвиненко И. В., Андреев П. В., Дынин П. С., Истомин В. В. Случай острой гипонатриемии при болезни Паркинсона, имитировавшей акинетический криз. *Неврологический журнал*. 2016;21(3):168–172. doi:10.18821/1560-9545-2016-21-3-168-172 [Litvinenko IV, Andreev RV, Dynin PS, Istomin VV. A case of acute hyponatremia simulating akinetic crisis in a Parkinson's disease patient. *Nevrologicheskiy Zhurnal = Neurological Journal*. 2016;21(3):168–172. doi:10.18821/1560-9545-2016-21-3-168-172. In Russian].
38. Quarracino C, Otero-Losada M, Capani F, Pérez-Lloret S. State-of-the-art pharmacotherapy for autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(4):445–457. doi:10.1080/14656566.2020.1713097
39. Palma JA, Kaufmann H. Orthostatic hypotension in Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med*. 2020;36(1):53–67. doi:10.1016/j.cger.2019.09.002

Информация об авторах

Литвиненко Игорь Вячеславович — начальник кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, ORCID: 0000–0001–8988–3011, e-mail: litvinenkoiv@gambler.ru;

Дынин Павел Сергеевич — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, ORCID: 0000–0001–5006–8394, e-mail: pavdynin@yandex.ru;

Янишевский Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений Научного центра мирового уровня ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6484–286X, e-mail: stasya71@yandex.ru;

Лобзин Владимир Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, ORCID: 0000-0003-3109-8795, e-mail: vladimirlobzin@mail.ru;

Наумов Константин Михайлович — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, ORCID: 0000-0001-7039-2423, e-mail: naumov_k@list.ru.

Author information

Igor V. Litvinenko, MD, Head, Faculty Department of Neurology n. a. M. I. Astvatsurov, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0001-8988-3011, e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru;

Pavel S. Dynin, MD, PhD, Academic Lecturer, Department of Neurology Diseases, Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0000-0001-5006-8394, e-mail: pavdynin@yandex.ru;

Stanislav N. Yanishevsky, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Research Laboratory for Neurology and Neurorehabilitation Almazov Federal National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-6484-286X; e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru;

Vladimir Yu. Lobzin, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Neurology Diseases, Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0000-0003-3109-8795, e-mail: vladimirlobzin@mail.ru;

Konstantin M. Naumov, MD, PhD, Senior Academic Lecturer, Department of Neurology Diseases, Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0000-0001-7039-2423, e-mail: naumov_k@list.ru.